

MENU

SEARCH

INDEX

JAPANESE

LEGAL
STATUS

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-221680

(43)Date of publication of application : 29.09.1987

(51)Int.Cl.

C07D277/66
 C07D417/12
 // A61K 31/425
 A61K 31/425
 A61K 31/425
 A61K 31/425
 A61K 31/425
 A61K 31/425
 (C07D417/12
 C07D277:00
 C07D317:00)
 (C07D417/12
 C07D277:00
 C07D319:00)

(21)Application number : 61-063190

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 19.03.1986

(72)Inventor : IWAO JUNICHI
 ISO TADASHI
 KAWASHIMA YOICHI

(54) BENZOTHAZOLINE DERIVATIVE HAVING PHENOXYALKYLAMINE SIDE CHAIN

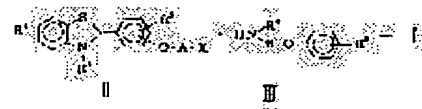
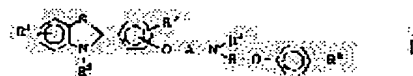
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R1 is H, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl, halogen, cyano, nitro, etc.; R2 is lower alkanoyl, lower alkylcarbamoyl, phenylcarbamoyl, etc.; R3 is H, hydroxyl, lower alkyl, lower alkoxy nitro, etc.; R4 is H, lower alkyl or 3W6C cycloalkyl; R5 is H, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylendioxy, etc.; A and B and 1W6C lower alkylene).

EXAMPLE: 3-Acetyl-2-[5-methoxy-2-[3-[N-methyl-N-[2-[(3, 4, 5-trimethoxy)phenoxy]ethyl]amino]propoxy]phenyl] benzothiazoline.

USE: Useful as a remedy for circulatory diseases such as hypertension, thrombosis, arrhythmia, etc.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced e.g. by reacting the compound of formula II with the amine of formula III.



⑫ 公開特許公報(A)

昭62-221680

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 D 277/66
417/12
// A 61 K 31/425

識別記号

ABN
ABR
ABS
ACB
ADD

庁内整理番号

7330-4C
6761-4C

④ 公開 昭和62年(1987)9月29日

(C 07 D 417/12
277:00
317:00)

7822-4C

(C 07 D 417/12
277:00
319:00)

7822-4C 審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑨ 発明の名称 フェノキシアルキルアミン側鎖を有するベンゾチアゾリン誘導体

⑪ 特 願 昭61-63190

⑫ 出 願 昭61(1986)3月19日

⑬ 発 明 者 岩 尾 順 一 宝塚市野上4-7-27
⑭ 発 明 者 磯 正 堺市丈六197-7
⑮ 発 明 者 河 嶋 洋 一 京都市西京区大原野東境谷町1-1番地4-504
⑯ 出 願 人 参天製薬株式会社 大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号
⑰ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

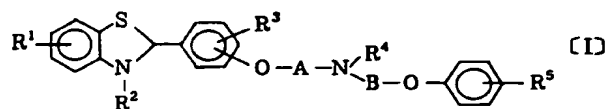
明 細 書

1. 発明の名称

フェノキシアルキルアミン側鎖を有するベン
ゾチアゾリン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式〔I〕で表わされる化合物およびその
塩類。



〔式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低
級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原
子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン低級アル
キル基および低級アルカノイルオキシ基から
選択される1個又は複数の基を示す。

R²は低級アルカノイル基、低級アルキルカ
ルバモイル基、フェニルカルバモイル基又は
メタンスルホニル基を示す。

R³は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキ
ル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲ

ン原子および低級アルカノイルオキシ基から
選択される1個又は複数の基を示す。

R⁴は水素原子、低級アルキル基又は(C₃~
C₆)シクロアルキル基を示す。

R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アル
コキシ基、低級アルキレンジオキシ基、低級
アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、ニト
ロ基、シアノ基およびハロゲン原子から選択
される1個又は複数の基を示す。

AおよびBは同一か又は異なつて1~6個
の炭素原子を有する低級アルキレン基を示す。]

(2) 特許請求の範囲第1項記載の化合物または
その塩類を主成分とする循環器系疾患治療剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明化合物はカルシウム拮抗作用、血小板
凝集阻害作用等を有し、循環器系疾患の治療剤
として有用である。

「従来の技術および発明が解決しようとする問
題点」

循環器系疾患の治療剤として有用なベンゾチアゾリン化合物に関する先行文献として、本発明者等の研究に係る特開昭58-46079号、特開昭59-67276号および特開昭60-139679号がある。これらは種々のベンゾチアゾリン誘導体を開示しているが、側鎖にフェノキシアルキルアミンを有する化合物は開示しておらず、それらのベンゾチアゾリン誘導体の合成ならびに効果を検討する必要があつた。

「問題を解決するための手段および作用」

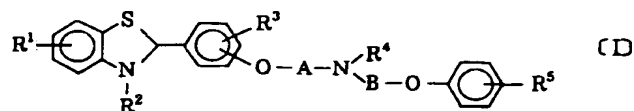
本発明者等は一般式〔I〕で表わされる文献未知の種々のベンゾチアゾリン誘導体を合成し、その薬理作用を検討したところ、優れたカルシウム拮抗作用を有することを見出した。本発明化合物の特徴は側鎖にフェノキシアルキルアミンを有することにある。

本発明は一般式〔I〕で表わされる化合物およびその塩類に関する。

基およびハロゲン原子から選択される1個又は複数の基を示す。

AおよびBは同一か又は異なつて1～6個の炭素原子を有する低級アルキレン基を示す。以下同じ。]

上記の基についてさらに詳しく説明すると、低級アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ヘキシル基等の1～6個の炭素原子を有するアルキル基を示し、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素等を示し、低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ヘキシルオキシ基等の1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基を示し、ハロゲン低級アルキル基とはトリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換された1～6個の炭素原子を有するアルキル基を示し、低級アルカノイルオキシ基とはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等の1～6個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基を示し、(C₃～C₆)シクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロヘキシル基等の3～6個の



〔式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン低級アルキル基および低級アルカノイルオキシ基から選択される1個又は複数の基を示す。

R²は低級アルカノイル基、低級アルキルカルバモイル基、フェニルカルバモイル基又はメタンズルホニル基を示す。

R³は水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン原子および低級アルカノイルオキシ基から選択される1個又は複数の基を示す。

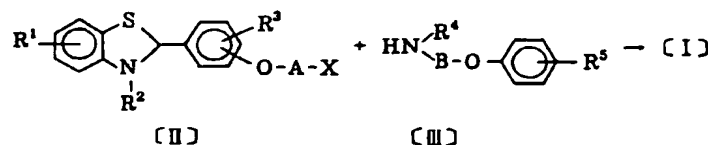
R⁴は水素原子、低級アルキル基または(C₃～C₆)シクロアルキル基を示す。

R⁵は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ

炭素原子を有するシクロアルキル基を示し、低級アルキレンジオキシ基とはメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基等の2個の酸素原子の間に1～6個の炭素原子を有するアルキレン基が存在する基を示し、低級アルカノイル基とはアセチル基、プロピオニル基、ヘキサノイル基等の1～6個の炭素原子を有するアルカノイル基を示す。

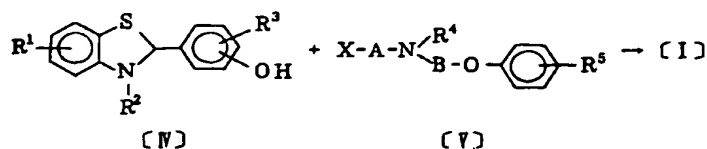
本発明化合物は例えば下記の方法によつて製造する事ができる。

1) 一般式〔II〕で表わされる化合物と一般式〔III〕で表わされるアミン誘導体を反応させる方法。

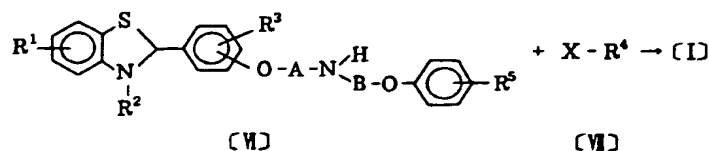


〔式中、Xはハロゲン原子又はメタンズルホニルオキシ基を示す。以下同じ。〕

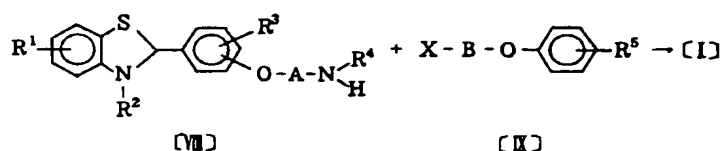
2) 一般式〔IV〕で表わされる化合物と一般式〔V〕で表わされる化合物とを反応させる方法。



3) 一般式〔VI〕で表わされる化合物と一般式〔VD〕で表わされる化合物とを反応させる方法。



4) 一般式〔Ⅷ〕で表わされる化合物と一般式〔Ⅸ〕
で表わされる化合物とを反応させる方法。



上記で示した反応は、通常塩基性条件下で行なわれる。好ましい塩基の例としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコール、トリエチ

回又は數回に分け投与する。

本発明化合物は血小板凝集抑制作用、カルシウム拮抗作用等を有し、高血圧、血栓症、不整脈等の循環器系疾患に有用である。以下に本発明化合物の効果を説明する薬理試験の1例として、カルシウム拮抗作用についての試験例を示す。

本発明化合物の代表例として 3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩(以下、本発明化合物 A と略す。)、3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]ブトキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩(以下、本発明化合物 B と略す。)、3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン フマル酸塩(

ルアミン、ヒリジン、N,N-ジメチルアニリン等の無機又は有機塩基が挙げられる。又、上記反応は特に塩基を用いなくとも反応に参与するアミン成分を過剰に用いる事によつても行うことができる。

上記反応に用いられる溶媒、反応温度等の諸条件には特に制限はなく、塩基の種類、反応成分の溶解度等に応じて適宜選択することができる。

本発明化合物は医薬として許容される塩の形態にすることができる。塩の例として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シユウ酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等がある。

本発明化合物には立体異性体が存在するが、それらはいずれも本発明に包含される。

本発明化合物は経口でも非経口でも投与することができる。剤型としては、錠剤、カプセル、顆粒、散剤、坐剤、注射剤等があげられる。投与量は症状、剤型等により決められるが、通常、1日1～5,000mg好ましくは10～1,000mgを1

以下、本発明化合物 C と略す。) および 3-アセチル-2-[2-[3-[N-[2-[(2,6-ジメトキシ)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ]プロポキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩(以下、本発明化合物 D と略す。)を試験に用いた。

〔藥理試驗〕

カルシウム拮抗活性測定法

Krebs液を満した臓器浴に32℃で摘出したモルモット結腸紐を懸垂し、5%の炭酸ガスを含んだ酸素を吹き込む。平衡に達した後、筋をCa⁺⁺除去Krebs液に懸垂する。筋をCaCl₂添加前に5分間被験化合物で前処置し、CaCl₂(3×10⁻⁴M)によつて引きおこされた収縮を等張性に記録した。

カルシウム拮抗活性は、 Ca^{++} により引き起こされた収縮の50%抑制(IC_{50})を示す被験化合物の濃度で表わした。

實驗結果

化 合 物	IC ₅₀ (M)
本発明化合物 A	1.9×10^{-7}
“ B	2.1×10^{-7}
“ C	1.7×10^{-6}
“ D	5.0×10^{-7}

「実施例」

実施例 1.

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[4-
-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリ
メトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]ブトキ
シ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩の
製造

3-アセチル-2-[2-(4-ブロモブトキ
シ)-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン
(2.0 g) および炭酸カリウム (1.2 g) のジメ
チルホルムアミド (15 ml) 溶液に、N-メチル
-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェ
ノキシ]エチル]アミン (1.3 g) を加え 60℃
で3時間攪拌する。反応液を水 (100 ml) に入
れ、酢酸エチル (150 ml) で抽出する。有機層

• 3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[
3-[N-メチル-N-[3-[(3,4-メチ
レンジオキシ)フェノキシ]プロピル]アミノ]
プロポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン フ
マル酸塩

IR: 1662, 1478, 1456, 1217,

1183, 1033, 806

• 3-アセチル-2-[5-クロロ-2-[4-
-[N-エチル-N-[2-[(2,3,4-トリ
メトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]ブ
トキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

IR: 1655, 1480, 1450, 1220,

1179, 1033, 808

• 3-アセチル-2-[4-[3-[N-エチ
ル-N-[2-[(4-メトキシ)フェノキシ]
エチル]アミノ]プロポキシ]フェニル]ベン
ゾチアゾリン シュウ酸塩

IR: 1660, 1492, 1459, 1205,

1094, 746

• 3-アセチル-2-[2-[4-[N-[2

を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥する。減圧下溶媒を留去し、得られる残
渣をシリカゲルカラムクロマトで精製する。得ら
れる油状物を酢酸エチルに溶解し、シュウ酸のメ
タノール溶液を加え、析出する結晶を戸取して標
記化合物 2.3 g (収率 73%) を得る。

融点 168~169℃ (メタノール-酢酸エチル)

IR (KBr, cm^{-1} 、以下同じ。): 1653,

1592, 1492, 1458, 1417, 1376,

1276, 1222, 1206, 1154, 1122,

1035, 1002

実施例 1 と同様の方法で以下の化合物を得るこ
とができる。

• 3-アセチル-6-クロロ-2-[5-メト
キシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[(
(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチ
ル]アミノ]プロポキシ]フェニル]ベンゾチ
アゾリン 塩酸塩

IR: 1659, 1482, 1457, 1204,

1181, 1031, 805

-[(2-フルオロ)フェノキシ]エチル]-
N-メチルアミノ]ブトキシ]-5-メトキシ
フェニル]-6-メチルベンゾチアゾリン 塩
酸塩

IR: 1657, 1458, 1420, 1265,

1113, 752

• 3-アセチル-2-[2-[4-[N-[2-
-[(3,4-エチレンジオキシ)フェノキシ]
エチル]-N-メチルアミノ]ブトキシ]-5-
メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン フ
マル酸塩

IR: 1659, 1498, 1458, 1235,

1153, 748

実施例 2.

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[3-
-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリ
メトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロ
ポキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩
の製造

50%水素化ナトリウム (0.08 g) の無水ジ

メチルホルムアミド (5 ml) 懸濁液に、3-アセチル-2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)ベンゾチアゾリン (1.0 g) の無水ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を攪拌しながら滴下し、滴下終了後15分間攪拌する。この反応液に3-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロピルクロリド (1.2 g) の無水ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を攪拌しながら滴下し、滴下終了後50℃で2時間攪拌する。反応液を水 (100 ml) に入れ、以下実施例1と同様に操作し標記化合物1.5 g (収率67%) を得る。

融点 170~170.5℃ (メタノール-酢酸エチル)

IR: 1661, 1592, 1493, 1461, 1417, 1378, 1276, 1226, 1206, 1154, 1123, 1037, 999

実施例2と同様の方法で以下の化合物を得ることができる。

3-アセチル-2-[2-[3-[N-[2-

-N-メチルアミノ]プロキシ]-5-メトキシフェニル]-5-ニトロベンゾチアゾリン

塩酸塩

IR: 1656, 1491, 1461, 1381, 1275, 1097

実施例3.

3-アセチル-2-[2-[3-[N-シクロヘキシル-N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩の製造

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン (2.0 g) および炭酸カリウム (0.53 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、シクロヘキシルプロミド (0.69 g) を加え80℃で5時間攪拌する。反応液を水 (100 ml) に入れ、以下実施例1と同様に操作し標記化合物1.4 g (収率57%) を得る。

-[(2,6-ジメトキシ)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ]プロボキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

IR: 1656, 1492, 1456, 1398, 1233, 1205, 1022, 804

3-アセチル-6-クロロ-2-[5-メトキシ-2-[3-[N-メチル-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩

IR: 1658, 1507, 1458, 1385, 1267, 1117

3-アセチル-2-[4-[3-[N-メチル-N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]フェニル]ベンゾチアゾリン シュウ酸塩

IR: 1663, 1492, 1459, 1375, 1273, 1094

3-アセチル-2-[2-[4-[N-[2-[(3,4-ジメトキシ)フェノキシ]エチル]

IR: 1663, 1493, 1461, 1370, 1280, 1098

実施例3と同様の方法で以下の化合物を得ることができる。

3-アセチル-2-[2-[3-[N-シクロプロピル-N-[2-[(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

IR: 1665, 1491, 1464, 1379, 1267, 1094

3-アセチル-2-[2-[4-[N-シクロプロピル-N-[2-[(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ]エチル]アミノ]プロボキシ]-5-メトキシフェニル]ベンゾチアゾリン 塩酸塩

IR: 1663, 1498, 1458, 1380, 1235, 1121

実施例4.

3-アセチル-2-[5-メトキシ-2-[3-

—〔N-メチル-N-〔2-〔(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン フマル酸塩の製造

3-アセチル-2-〔5-メトキシ-2-〔3-〔メチルアミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン (1.2 g) およびトリエチルアミン (0.39 g) のエタノール (10 ml) 溶液に2-〔(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ〕エチル メタンスルホネート (1.0 g) を加え2時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、残渣を水 (100 ml) に入れ、以下実施例1と同様に操作し標記化合物 1.3 g (収率 62%) を得る。

融点 89~91℃ (酢酸エチル)

IR: 1660, 1463, 1375, 1271, 1236, 1203, 1182, 1032, 979, 922, 798, 746, 640

実施例4と同様の方法で以下の化合物を得ることができる。

- 3-アセチル-2-〔5-メトキシ-2-〔3-〔N-メチル-N-〔2-〔(4-メチル)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン シュウ酸塩
IR: 1663, 1492, 1454, 1378, 1233, 1118, 1027
- 3-アセチル-6-メトキシ-2-〔5-メトキシ-2-〔3-〔N-メチル-N-〔2-〔(4-メチル)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン シュウ酸塩
IR: 1663, 1492, 1454, 1378, 1233, 1118, 1027

実施例5. (製剤例)

本発明化合物の代表例として3-アセチル-2-〔5-メトキシ-2-〔3-〔N-メチル-N-〔2-〔(3,4,5-トリメトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン シュウ酸塩 (以下、本発明化合物Aと略す。) を用い各種製剤化を行った。

1) 錠剤

本発明化合物Aと賦型剤を混合し、直接圧縮成形して下記錠剤を調製した。

本発明化合物A	10 錠
結晶セルロース	48 錠
乳糖	35 錠

4-〔N-メチル-N-〔2-〔(3,4-メチレンジオキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン 塩酸塩・一水和物

融点 95~100℃ (酢酸エチル)

IR: 1655, 1457, 1378, 1269, 1182, 1022

- 3-アセチル-2-〔5-メトキシ-2-〔3-〔N-メチル-N-〔2-〔(4-ニトロ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロポキシ〕フェニル〕ベンゾチアゾリン 塩酸塩

IR: 1658, 1458, 1380, 1235, 1121, 1037

- 3-アセチル-2-〔2-〔3-〔N-〔2-〔(3,4-エチレンジオキシ)フェノキシ〕エチル〕-N-メチルアミノ〕プロポキシ〕-5-メトキシフェニル〕ベンゾチアゾリン フマル酸塩

IR: 1660, 1499, 1459, 1381, 1235, 1122, 1026

ヒドロキシプロピルセルロース-L	4 錠
ステアリン酸マグネシウム	3 錠
	100 錠

2) カプセル剤

本発明化合物A、乳糖およびステアリン酸マグネシウムを用い下記カプセル剤を調製した。

本発明化合物A	5 錠
ステアリン酸マグネシウム	3 錠
乳糖	142 錠
	150 錠

本発明化合物Aと乳糖の混合比を変える事により、本発明化合物の成分量が10 錠/カプセル、30 錠/カプセル、50 錠/カプセル、100 錠/カプセルのカプセル剤も調製した。

3) 顆粒剤

本発明化合物A、乳糖およびバレイシヨデンブンを混合し、ヒドロキシプロピルセルロース-Lのメタノール溶液を結合剤として用い、常法により下記顆粒剤を調製した。

本発明化合物 A	50 mg
乳糖	55 mg
バレイシヨデンプン	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース-L	4 mg
タルク	微量

130 mg

本発明化合物 A とマンニトールを混合し、ポリビニルピロリドン K-30 の水溶液を結合剤として常法により顆粒剤とし、これにコーティング剤（商品名：オイドラギット RL 及び可塑剤としてトリアセチンを使用）を常法によりコーティングし、下記コーティング顆粒を調製した。

本発明化合物 A	30 mg
マンニトール	46.5 mg
ポリビニルピロリドン K-30	7 mg
オイドラギット RL	15 mg
トリアセチン	1.5 mg

100 mg

「発明の効果」

本発明化合物は優れたカルシウム拮抗作用、血小板凝集阻害作用等を有し、高血圧、血栓症、狭心症、不整脈等の循環器系疾患の治療剤として有用である。

出願人 参天製薬株式会社

代理人 滝川敏雄